

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Рада молодих учених
Студентське наукове товариство

**МАТЕРІАЛИ XIX НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
СТУДЕНТІВ ТА МОЛОДИХ УЧЕНИХ**

«НОВИНИ І ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИЧНОЇ НАУКИ»

ЗБІРНИК НАУКОВИХ РОБІТ

**м. Дніпро, Україна
2019**

Підготовлено до друку оргкомітетом конференції
Науковий редактор: професор Твердохліб І.В.
Відповідальний редактор: Бондаренко Н.С.

Голова конференції:
член-кореспондент НАМН України, професор Перцева Т.О.

Програмний комітет:
професор Шпонька І.С.
професор Мамчур В.Й.
професор Науменко Л.Ю.
професор Твердохліб І.В

Голова Ради молодих учених:
Кальбус О.І.

Матеріали конференції представлені на офіційному сайті
студентського наукового товариства
http://morphology.dp.ua/_pub/sno/
E-mail: konf.dp@gmail.com

Новини і перспективи медичної науки : зб. мат. XIX конф. студ. та мол. учених : [під ред. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С.]. – Дніпро, 2019. – 98 с.

До збірника увійшли тези та статті наукових робіт, надані авторами та авторськими колективами вищих медичних навчальних закладів та науково-дослідних установ України. Наукові роботи висвітлюють сучасні проблеми, новітні технології, напрямки та перспективи розвитку у різних галузях медицини. Рекомендується для студентів, аспірантів, наукових працівників, викладачів вищих медичних навчальних закладів, лікарів.

©МОЗ України, 2019

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 616-007.61:618.14:615.357:577.171.6:612.63.03

Д.А.Хасхачих, Д.А.Катеруша

ЗАЛЕЖНІСТЬ ТЕРАПІЇ МІКРОНІЗОВАНИМ ПРОГЕСТЕРОНОМ ВІД ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ В ГІПЕРПЛАЗОВАНОМУ ЕНДОМЕТРІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра акушерства та гінекології

Резюме. Для покращення якості діагностики та підвищення ефективності патогенетичного лікування прогестинами гіперплазії ендометрія без атипії було проведено проспективне дослідження у 175 пацієнток репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами, у яких була діагностована гіперплазія ендометрія без атипії за даними гістологічного дослідження тканини ендометрію. Всі пацієнтки отримували лікування мікронізованим прогестероном в дозі 100 мг на добу в безперервному режимі протягом 6 міс. Для визначення ефекту від використання прогестерону проводилося дослідження експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону в гістологічних зразках ендометрію імуногістохімічним методом. По результатам дослідження жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективно проведеною терапією, спостерігалася зниження експресії рецепторів до ПР на 65%, у той час як експресія рецепторів до естрогенів була вище за норму на 50-56% в обох досліджуваних групах.

Ключові слова. Гіперплазія ендометрія без атипії, естрогенові рецептори, рецептори прогестерону, терапія прогестинами, резистентність до прогестерону.

Актуальність. Гіперплазія ендометрія без атипії являє собою достатньо поширену патологію і спостерігається у 15% жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами, а питома вага при рецидивуючих маткових кровотечах може доходити до 65% [1]. В даний час відзначається неухильний зріст захворюваності, великий відсоток рецидивів 25–64,7%, навіть на фоні проведення патогенетично обумовленої гормональної терапії гіперплазії ендометрія [2]. Використання прогестинів є перевіреним патогенетично обумовленим і достатньо ефективним методом лікування гіперплазії ендометрію без атипії. Прогестини зазвичай використовуються для лікування молодих пацієнток, які страждають на аномальні маточні кровотечі пов'язані з гіперплазією ендометрія. Проте, існує приблизно від 8 до 30% пацієнтів з резистентністю до такої терапії з неясним механізмом її реалізації. Така резистентність до прогестерону є головною перешкодою для успішного консервативного лікування у жінок і залишається головною клінічною проблемою [4,5]. Дослідження показують, що не тільки кількість статевих гормонів в сировотці крові, яка постійно коливається на протязі доби, а в більшій мірі рецептори до них, в першу чергу до прогестерону (ПР) та естрогену (ЕС), відіграють значну роль у гіперплазованому ендометрії [6]. Найчастіше гіперплазія виникає в епітеліальних клітинах ендометріальних залоз, і велика кількість даних свідчить про те, що відсутність або зменшення експресії ПР може призвести до неспроможності лікування препаратами прогестерону та призвести до аномальної прогестерон-опосередкованої сигналізації в клітинах ендометрію [5,6,7]. Вищезазначене обумовлює необхідність розробки нових або удосконалення існуючих підходів до діагностично-лікувальних критеріїв даного захворювання з урахуванням сучасних даних про етіопатогенетичні механізми його виникнення, новітніх технологій морфо- і імуногістохімічних досліджень маркерів клітин в тканинах гіперплазованого ендометрію.

Мета роботи. Підвищення якості діагностики та ефективності лікування з застосуванням мікронізованого прогестерону гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Було проведено проспективне дослідження у 175 пацієнток репродуктивного віку (37-46 років) з аномальними матковими кровотечами, у яких по результатам гістологічного дослідження тканини ендометрію була діагностована гіперплазія ендометрія без атипії. Контрольну групу склали 20 жінок з АМК у яких було діагностовано по результатам гістологічного дослідження ендометрій пізньої секреторної фази. Проведено імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону в гістологічних блоках ендометрія. Для дослідження використовували набори реагентів і моноклональних антитіл клітинних маркерів фірми LabVision, DAKO. Прояв реакції контролювали під мікроскопом протягом 3 хв з наступним промиванням у дистильованій воді, дозабарвленням гематоксилином Майєра, дегідратацією зрізів і зануренням в канадський бальзам [8].

Позитивним результатом вважалося специфічне забарвлення ядер в коричневий колір. Кількісна оцінка ступеня експресії рецепторів прогестерону проводилася за системою Hystochemical score (H-score) [9].

Система підрахунку проводилася за інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення, що оцінюється за 3-х бальною шкалою і відсотку забарвлених клітин. Підрахунок проводився в трьох когортах по 100 клітин в різних полях зору об'єктивом $\times 40$. Інтенсивність забарвлення оцінювалася таким чином:

0 - немає фарбування, 1 - слабе фарбування, 2 - помірне і 3 - сильне фарбування.

Формула підрахунку:

$$H\ score = \sum P_i \times i,$$

де:

P_i - відсоток клітин, забарвлених з різною інтенсивністю, i - інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3.

Про ступінь експресії рецепторів прогестерону судили по результату H-score: 0-100 - низька, 101 і більше - висока [8].

Значимість відмінностей оцінювали за критерієм Ст'юдента, вважаючи статистично достовірним значення $p < 0,05$. коефіцієнти кореляції розраховували за методом Пірсона, відмінності вважали достовірними при $p < 0,001$.

Для лікування була обрана сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону з високою біодоступністю. Всі пацієнтки отримували лікування мікронізованим прогестероном в дозі 100 мг/добу сублінгвально в безперервному режимі на протязі 6 міс. з подальшим гістологічним дослідженням ендометрія шляхом вишкрібання порожнини матки в пізню секреторну фазу та повторним імуногістохімічним дослідженням експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону.

Результати дослідження. В результаті проведеного лікування по результатам морфологічного дослідження соскобів ендометрія у 137 жінок (78,3%) відбулася регресія гіперплазованого ендометрія і спостерігалася гістологічна нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту відповідаючи пізній секреторній фазі менструального циклу, що клінічно обумовило нормалізацію менструального циклу і відсутність маткових кровотеч. У 26 жінок (14,7%) знову була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрію. У 12 (7%) жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, тобто спостерігалася прогресування захворювання. У всіх жінок спостерігалася значна експресія рецепторів до естрогену в клітинах ендометрію, що обумовлювало його проліферативну активність на тлі зниження експресії рецепторів до

прогестерону (ПР). По результатах дослідження жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективною проведеною терапією, спостерігалось зниження експресії рецепторів до ПР на 65% (рис.1) Дослідження експресії рецепторів до естрогенів як в стромі, так і в залозах у жінок з гіперплазією показало підвищену на 50-56% експресію рецепторів до естрогену (ЕР), що обумовлювало проліферативні ефекти і розвиток гіперплазії в досліджуваній групі (рис.2).

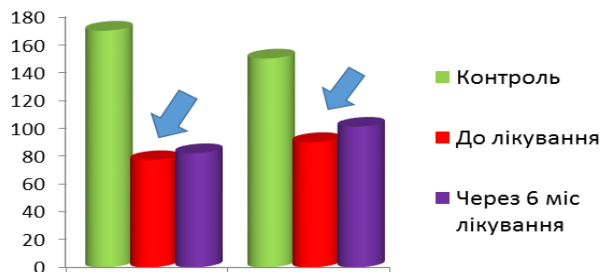


Рис.1. Експресія рецепторів прогестерону (ПР) до та через 6 міс. при відсутності ефекту від лікування мікронізованим прогестероном.

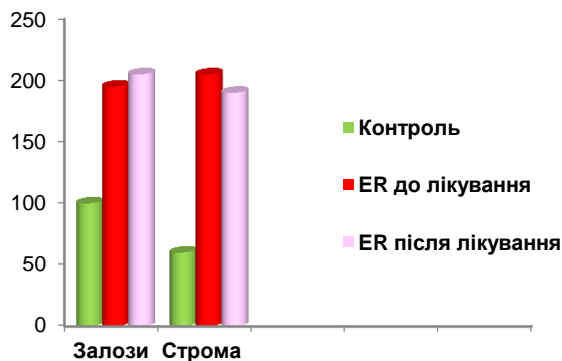


Рис.2. Експресія рецепторів до естрогенів у жінок з гіперплазією ендометрія при лікуванні прогестинами.

В табл.1 наведені дані дослідження експресії рецепторів за показником H-score у жінок з морфологічно підтвердженню ГЕ до, та після терапії мікронізованим прогестероном на протязі 6 місяців. Ступінь експресії статевих гормонів відповідала високим показникам H-score. Так, середнє значення ЕР склало $179,2 \pm 6,5$ ($p > 0,05$), та середнє значення ПР $159,45 \pm 4,9$ ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Експресія рецепторів естрогенів та прогестерону у жінок з ГЕ без атипії до та після лікування мікронізованим прогестероном, H-score, M±m

Показник	ЕР залози	ЕР строма	ПР залози	ПР строма
Контроль	54,36±0,13	91,4±8,6	174±10,1	240,5±13,6
ГЕ до лікування	203,7±14,44*	155±16,82*	145,1±6,22*	173,8±15,50*
ГЕ після лікування	73,67±16,89*	113,83±20,48*	195,17±15,13	210,17±15,72*

*- показник статистично достовірний відрізняється від норми ($p < 0,05$)

Звертає на себе увагу збільшення експресії ЕР в 1,7- 4 рази як залозах так і в стромі в порівнянні контрольною групою, що обумовлювало його проліферативну активність з формуванням ГЕ ($p < 0,001$). Кількість ПР була меншою в основній групі, в залозах на 17% та в стромі на 28% в порівнянні з контролем. Під впливом гормонального лікування через 6 міс. відбулося зменшення експресії ЕР в залозах практично в 3 рази в залозах та на 28% в стромі. В той же час, на фоні гормонального лікування збільшилася експресія ПР як в залозах, так і в стромі в 1,3 рази ($p < 0,001$).

Підсумок. При вирішенні питання про призначення препаратів прогестерону при проведенні лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку рекомендовано дослідження експресії рецепторів до прогестерону та естрогенів в ендометрії для уточнення можливості фармакологічного ефекту. При низькій експресії рецепторів до прогестерону в клітинах гіперплазованого ендометрія за даними імуноферментного аналізу можна прогнозувати низький ефект, або його відсутність при застосування прогестинів, що потребуватиме застосування інших методів лікування.

Перспектива подальших розробок. Проведене дослідження підтверджує необхідності модифікації підходів до діагностики та лікування гіперплазії ендометрію без атипії з урахуванням механізмів етіопатогенезу. Впровадження новітніх методів дослідження, таких як імуногістохімія, у широку практику, ймовірно, збільшить ефективність лікування жінок зі гіперплазією ендометрію без атипії, за рахунок корекції тактики лікування при первинній неефективності підтвердженій імуногістохімічним зменшенням експресії рецепторів до прогестерону. В той же час, новітні технології введені в гінекологічну практику дозволяють уникнути прогресування захворювання, дозволяють індивідуалізувати лікування та збільшать комплайнс серед хворих.

Літературні джерела

1. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice. Eur J of Obstet Gynecol and Rep. Bio 2006;125:259-264
2. Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. Clin Exp Obstet Gynecol 2013;40(1):122-126.
3. Shao R¹. Progesterone receptor isoforms A and B: new insights into the mechanism of progesterone resistance for the treatment of endometrial carcinoma. [Ecancermedscience](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779338). 2013 Dec 18;7:381
4. Raffole A, Travaglio A. Should progesterone and estrogens receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779338>
5. Ganesan M, Gupta R. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. Hum Reprod. 2013 May;28(5):1231-6. doi: 10.1093/humrep/det049. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23466671. Veriede A.B. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER- alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia /A.B. Veriede, T. Kaino, et al. // Gynecol Oncol.- 2006.- Vol.101.-№2.-P.214-223.
6. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2004. – 456 с.
7. Хариет Э.Р. Иммуноцитохимия: электронная микроскопия / Э.Р. Хариет, К.С. Гаттер //Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтон, Дж. Макги.– М.: Мир, 1999. – 558 с.
8. McClelland R.A. A multicentre the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification /R.A. McClelland, D. Willson, R. Leake et al. // Europ.J. Cancer. – 1991. – Vol. 27. – P. 711–715.

Khaskhachikh D., Katerusha D. Micronized progesterone therapy dependency from expression of receptors of the sex hormones in endometrial hyperplasia.

Abstract. In order to improve the quality of the diagnosis and increase the efficacy of pathogenetic treatment with progestins of endometrial hyperplasia without atypia, a prospective study was conducted in 175 women of reproductive age with an abnormal uterine bleeding in whom endometrial hyperplasia without atypia was diagnosed as a result of histological examination of the endometrial tissue. All patients received treatment with micronized progesterone in a dose of 100 mg per day in continuous regime for 6 months. To determine the effect of progesterone using, the study of expression of the estrogens and progesterone receptors in histological samples of the endometrium have been performed by immunohistochemical method. According to the results of a study of women with unsuccessful of therapy, unlike women with effective therapy, there was a decrease in expression of progesterone receptors for 65%, whereas expression of receptors to estrogens was higher than the norm at 50-56% in both groups.

Key words: Endometrial hyperplasia without atypia, estrogens receptors, progesterone receptors, progesterone therapy, progesterone resistance.

О.М.Голік, Є.В.Петренко

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИДАТКІВ МАТКИ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО

Мета: Поглиблено вивчити методи діагностики та терапії різних форм запальних захворювань придатків матки у жінок репродуктивного віку.

Завдання:

1. Визначити основні фактори, які сприяють виникненню запальних захворювань придатків матки.
2. Уточнити особливості клінічної картини у жінок з запальними захворюваннями придатків матки у жінок репродуктивного віку.
3. З'ясувати тактику діагностики та стаціонарного лікування запальних захворювань придатків матки.

Методи та матеріали. Під спостереженням знаходилось 30 жінок з запальними захворюваннями придатків матки (ЗЗПМ): гострим сальпінгітом та оофоритом, загостренням хронічного сальпінгіту та оофориту, неускладненими та ускладненими формами (гідросальпінкс, піосальпінкс, піовар тощо).

Дослідження проводилось на базі гінекологічних відділень Комунального некомерційного підприємства «Кіровоградська обласна лікарня Кіровоградської обласної ради», Комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради та Комунального закладу «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради.

Всім пацієнткам проведено стандартне обстеження для хворих з гінекологічною патологією та на інфекції, що передаються статевим шляхом (рубрики «Г» і «І» Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»). Всім жінкам проводились загальноклінічні, бактеріоскопічні та бактеріологічні обстеження, ультразвукове дослідження органів малого тазу, полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) для виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Результати дослідження. Середній вік обстежених жінок становив $30,96 \pm 1,6$ роки. Серед обстежених хворих 17 (56,67%) госпіталізовані з загостренням хронічного сальпінгіту та оофориту і 13 (43,33%) з гострим сальпінгітом та оофоритом.

При оцінці клініко-анамнестичних даних встановлено, що до основних скарг у тематичних пацієнток відносились: біль внизу живота у 30 (100%) жінок, підвищення температури тіла до 38°C у 13 (43,33%) хворих, загальна слабкість у 11 (36,67%) жінок. При додатковому опитуванні виявлені скарги на дизуричні розлади у 10 (33,33%) жінок, слизово-гнійні виділення - у 13 (43,33%), диспареунію - у 16 (53,33%) жінок. У 11 (36,67%) пацієнток виявлено первинну та вторинну дисменорею, у 14 (46,67%) – аномальні маткові кровотечі. Досліджуючи гінекологічний анамнез було встановлено, що у 17 (56,67%) жінок були перенесені сальпінгіт та оофорит, серед яких у 5 (16,67%) жінок – ускладнені форми ЗЗПМ, сексуально-трансмісивні інфекції – у 13 (43,33%), кандидозний кольпіт – у 9 (30%) жінок, ектропіон шийки матки – у 7 (23,33%), позаматкова вагітність – у 8 (26,67%) жінок, апоплексія яєчника – у 4 (13,33%).

Встановлено основні фактори ризику, які призвели до розвитку ЗЗПМ у даної групи жінок, а саме: наявність декількох статевих партнерів – 18 (60%), запальні захворювання органів малого тазу в анамнезі – 17 (56,67%), оперативні втручання на органах малого тазу та органах черевної порожнини – 18 (60%), тютюнопаління – 13 (43,33%), аборт в анамнезі – 6 (20%), незахищений статевий акт – 8 (26,67%), використання негормональної внутрішньоматкової контрацепції більше 5 років – 5 (16,67%).

Серед екстрагенітальної патології було виявлено, що 12 (36,67%) жінок мали в анамнезі хронічний тонзиліт, 9 (30%) – патологію сечовидільної системи (хронічний пієло-нефрит, цистит, сечокам'яну хворобу), 10 (33,33%) жінок – захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний панкреатит, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки), 5 (16,67%) – патологію ендокринної системи (гіпотиреоз, гіперпролактинемію) і 2 жінки – хронічний періодонтит.

Під час об'єктивного обстеження встановлено, що 23 (76,67%) жінок відмічали болючість живота при пальпації. При бімануальному дослідженні були виявлені наступні зміни: болючість при пальпації придатків матки – у 26 (86,67%) жінок, болючість при пальпації матки – у 10 (33,33%), болючість при тракції шийки матки – у 5 (16,67%). При огляді в дзеркалах у 13 (43,33%) жінок виявлені слизово-гнійні виділення з цервікального каналу.

Зміни в загальноклінічних аналізах крові свідчили на користь наявності в організмі запального процесу. Так у 24 (80%) жінок виявлений лейкоцитоз, у 21 (70%) жінок – збільшена швидкість осідання еритроцитів і у 20 (66,67%) – зсув лейкоцитарної формули вліво.

Методом мікроскопії виділень з каналу шийки матки і піхви виявлено велику кількість лейкоцитів - 30-50 в полі зору у 10 (33,33%) хворих, наявність «ключових» клітин - у 8 (26,67%) хворих, поєднання «ключових» клітин і *Candida albicans* - у 2 жінок, трихомонади - у 3 (10%) хворих. Методом ПЛР виявлені наступні інфекції: *U. urealyticum* – у 16 (53,33%), *M. hominis* – у 17 (56,67%), *Candida albicans* – у 18 (60%), *Chlamydia trachomatis* – у 12 (40%) хворих. При бактеріологічному дослідженні виділень з цервікального каналу шийки матки визначено: *Streptococcus* spp. у 5 (16,67%) хворих, *Escherichia coli* – у 4 (13,33%), *Staphylococcus* spp. – у 2 жінок, *Klebsiella pneumoniae* – у 2 пацієнток. Таким чином, при обстеженні більшості хворих з ЗЗПМ були виявлені асоціації збудників в різних комбінаціях: змішані бактеріальні, хламідійно-бактеріальні, мікоплазменно-бактеріальні, хламідійно-мікоплазменно-бактеріальні, трихомонадно-бактеріальні.

Серед обстежуваної групи жінок з ЗЗПМ при ультразвуковому дослідженні органів малого тазу було виявлено у 15 (50%) жінок наявність вільної рідини в Дугласовому просторі, у 8 (26,67%) жінок – наявність рідини в просвіті маткової труби, у 11 (36,67%) – розширення ампули маткової труби до 5 мм.

Всім 17 (56,67%) пацієнток з загостренням хронічного сальпінгіту, оофориту призначено консервативне лікування, однак у 2 пацієнток у зв'язку з відсутністю ефекту від